

PATENT ABSTRACTS OF JAPAN

(11)Publication number : 01-221380

(43)Date of publication of application : 04.09.1989

(51)Int.Cl.

C07D475/04

// C07H 7/02

(21)Application number : 63-044583

(71)Applicant : NISSHIN FLOUR MILLING CO LTD

(22)Date of filing : 29.02.1988

(72)Inventor : KIKUCHI HARUHIKO
MORI KENJI

(54) PRODUCTION OF L-BIOPTERIN

(57)Abstract:

PURPOSE: To obtain the title compound useful as a precursor of (6R)- tetrahydrobiopterin (remedy for Parkinson's disease) from an inexpensive raw material in good yield, by using an alkyl (S)-lactate as a starting raw material and passing through several novel intermediates.

CONSTITUTION: An alkyl 2-trityloxypropionate obtained by protecting hydroxyl group of alkyl (S)-lactate with trityl group (Tr), e.g., a novel substance expressed by formula II is reduced to give a novel (S)-compound expressed by formula III, which is then oxidized to afford a novel (S)-compound expressed by formula IV. Then the (S)-compound expressed by formula IV is treated with 2-furyl metal compound to provide a novel (1S,2S)-compound expressed by formula V, which is then oxidized and hydrolyzed to give a novel substance expressed by formula VII. The compound expressed by formula VII is reduced to afford a novel substance expressed by formula VIII, which is then acylated and oxidized to afford a novel substance expressed by formula X. Then the compound expressed by formula X is treated with phenylhydrazine, which is then condensed with 3,5,6-triaminopyrimidine and oxidized and further deacylated to advantageously provide the aimed compound expressed by formula XI.



⑫ 公開特許公報(A) 平1-221380

⑬ Int.Cl.⁴

識別記号

庁内整理番号

⑭ 公開 平成1年(1989)9月4日

C 07 D 475/04
// C 07 H 7/02

8829-4C
7417-4C

審査請求 未請求 請求項の数 1 (全21頁)

⑮ 発明の名称 ℓ -ヒオブテリンの製造方法

⑯ 特 願 昭63-44583

⑰ 出 願 昭63(1988)2月29日

⑱ 発 明 者 菊 池 春 彦 埼玉県入間郡鶴ヶ島町松ヶ丘5丁目7番20号
⑲ 発 明 者 森 謙 治 東京都文京区向丘1丁目20番6-1309号
⑳ 出 願 人 日清製粉株式会社 東京都中央区日本橋小網町19番12号
㉑ 代 理 人 弁理士 高木 千嘉 外2名

明 細 書

1. 発明の名称 ℓ -ヒオブテリンの製造方法

2. 特許請求の範囲

ℓ -乳酸アルキルの水酸基をトリチル基で保護し、得られた2-トリチルオキシプロピオン酸アルキルを還元して(S)-2-トリチルオキシプロパノールとし、これを酸化して(S)-2-トリチルオキシプロパノールとし、これを2-フリル金属化合物と処理して(1S,2S)-1-(2-フリル)-2-トリチルオキシ-1-プロパノールとし、これを酸化し、次いで加水分解して2,3-ジオキシ-6-トリチルオキシヘプト-2-エノピラノース-4-ウロースとし、これを還元して6-トリチルオキシヘプト-2-エン-1,4,5-トリオールとし、これをアシル化して1,4,5-トリアシルオキシ-6-トリチルオキシヘプト-2-エンとし、これを酸化

して2,3-ジオキシオキシ-4-ヒドロキシ-1-ペンタナールとし、これをフェニルヒドラジンと処理してヒドラジンとし、これと3,5,6-トリアミノピリミジノールとを縮合させ酸化し、次いで脱アシル化することによつて ℓ -ヒオブテリンを製造する方法。

3. 発明の詳細な説明

(産業上の利用分野)

本発明は、 ℓ -乳酸アルキルを出発原料とし、幾つかの中間体化合物を経由して2,3-ジオセトキシ-4-ヒドロキシペンタナールを合成し、この2,3-ジオセトキシ-4-ヒドロキシペンタナールと3,5,6-トリアミノピリミジノールとの反応によつて、パーキンソン病その他の神経伝達物質の異常によつて起る種々の疾病の有効な治療薬として有用性が期待される(6S)-トラヒドロヒオブテリンの前駆体である ℓ -ヒ

オブテリンの新規な合成方法に関する。

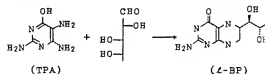
本発明はまた、上記したL-乳酸アルキルを出発原料の1つとして用いるL-ビオプテリンの合成方法において合成中間体として得られる夫々新規な化合物である、2-トリチルオキシプロピオン酸エチル、2-トリチルオキシ-1-プロパノール、2-トリチルオキシプロパノール、1-(2-フリル)-2-トリチルオキシ-1-プロパノール、2,3-ジアキシ-6-トリチルオキシヘプト-2-エノピラノース-4-ウロース、6-トリチルオキシヘプト-2-エン-1,4,5-トリオール、および2,3-ジアセトキシ-4-ヒドロキシベンタナールに関する。

さらに本発明は、L-乳酸アルキルを出発原料とするが、上記方法とは別の経路によるL-ビオプテリンの新規な合成方法、すなわち、L

-乳酸アルキルを出発原料とし、幾つかの中間体化合物を経由して2,2,5-トリメチル-4-(α-ヒドロキシアセチル)-1,3-ジオキソランを合成し、この2,2,5-トリメチル-4-(α-ヒドロキシアセチル)-1,3-ジオキソランと3,5,6-トリアミノピリミジノールとを反応させ、生成物を脱保護基反応に付してL-ビオプテリンを合成する方法にも関する。

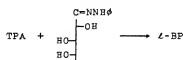
〔従来の技術〕

従来L-ビオプテリンは次の反応式

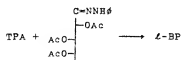


に従つて、3,5,6-トリアミノピリミジノール(TAP)と5-デオキシアラビノースとの反応で製造する(E.L. Patterson et.al. J. Am. Chem. Soc.,

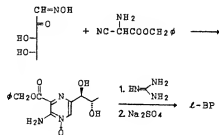
78, 5860 (1956))か、次の反応式



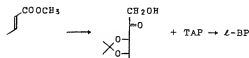
に従つてTAPと5-デオキシアラビノースフェニルヒドラジンとの反応で製造する(松浦ら、Bull. Chem. Soc. Jpn., 48, 3767 (1975))か、次の反応式



に従つてTAPとトリアセチル-5-デオキシアラビノースフェニルヒドラジンとの反応で製造する(M. Visconti et.al. Helv. Chim. Acta., 60 211 (1977))か、又は次の反応式



に従つてオキシムとα-アミノシアノ酢酸ベンジルエステルとを反応させ、得られた3-(1,2-ジヒドロキシプロピル)ピラジン-1-オキシドをグアニジンと縮合させ、続いてN-オキシドの脱酸素化反応によつて製造する(B. C. Taylor et.al. J. Am. Chem. Soc., 96, 6781 (1974))か、または次の反応式



に従つて、クロトン酸より得られたα-ヒドロ

キシクトンとTAPとの反応によつて製造され
(M. Viscontini et al. *Helv. Chim. Acta.*, 55
574 (1972)) ている。

上記した既知方法のうちの前三者はいずれも
5-アオキシアラビノースを出発原料とする方
法であるが、この5-アオキシアラビノースは
工業的に大量に入手することが困難で高価な
L-ラムノースを出発原料とし、これを糖化学に
おいて既知の脱水反応に付して得られるもの
であるから、これらの方法は必ずしも経済的に
有利な方法ではないのみならず、収率も低い欠
点がある。

上記した既知方法のうちの後者の方法は、
L-ラムノースを出発原料とするものではないが、
得られるバイオプテリンはdL体であるので所
望のL-バイオプテリンを取得するためには光
学分割を必要とし、必然的に収率は低くなる。

に鋭意研究の結果、L-乳酸アルキルを出
発原料として幾つかの中間体化合物を経由
して2,3-ジアセトキシ-4-ヒドロキシペン
タナールを合成し、この2,3-ジアセトキシ-
4-ヒドロキシペンタナールと3,5,6-トリ
アミノピリミジンールとの反応によつてL-
バイオプテリンが得られることを見出して
本発明を完成させたのである。

すなわち、L-乳酸アルキルを出発原料とし、
これに好ましくは糖結合剤の存在下にトリ
チルクロライドを反応させてL-乳酸アルキ
ルの水酸基をトリチル基で保護した2-トリ
チルオキシプロピオン酸アルキルを生成せし
め、この2-トリチルオキシプロピオン酸アル
キルを還元して2-トリチルオキシ-1-プロ
パノールを生成せしめ、この2-トリチルオ
キシ-1-プロパノールを酸化して2-トリチル
オキシプロ

〔発明が解決しようとする課題〕

上記したように、本出願前に既知であつた
L-バイオプテリンの製造方法の夫々は、入手が
困難で従つて高価格なL-ラムノースを出発
原料とし、しかして収率が悪い反応経路によ
つてL-バイオプテリンとするものであるか、
L-ラムノースを出発原料としない方法にあつ
ては必然的にラセミ分割を行わなければ所望
のL-バイオプテリンを得ることができない反
応を用いるものであるとその収率は好ましく
ないという固有の欠点があり、従つてL-ラ
ムノースを出発原料とはせず、しかも反応
中にラセミ化の起らない反応を見出し、も
つて安価な原料物質を用いてしかも好収率
でL-バイオプテリンを得る方法の開発が求め
られたのである。

〔課題を解決するための手段〕

本発明者らは、上記した課題を解決するた
め

パナールとし、この2-トリチルオキシプロ
パノールと2-フリル金属化合物と反応させ
て(1S,2S)-1-(2-フリル)-2-トリチル
オキシ-1-プロパノールとし、この(1S,2S)-
1-(2-フリル)-2-トリチルオキシ-1-
プロパノールを酸化し、次いで加水分解して
2,3-ジアセトキシ-6-トリチルオキシヘ
プト-2-エノピラノース-4-クロースとし、
この2,3-ジアセトキシ-6-トリチルオキシ
ヘプト-2-エノピラノース-4-クロースを還
元して6-トリチルオキシヘプト-2-エン-
2-エン-1,4,5-トリオールとし、この6-
トリチルオキシヘプト-2-エン-1,4,5-トリ
オールをアシル化して1,4,5-トリアシルオ
キシ-6-トリチルオキシヘプト-2-エンとし、
この1,4,5-トリアシルオキシ-6-トリチル
オキシヘプト-2-エンを酸化して2,3-ジ

ジロキシ-4-ヒドロキシ-1-ペンタナールとし、この2,3-ジアシロキシ-4-ヒドロキシ-1-ペンタナールとフェニルヒドラジンとを反応させてヒドラジンとし、このヒドラジンと3,5,6-トリアミノピリミジノールとを反応させ、次いで反応生成物を脱アシル化することによつて所望の α -ビオプテリンを得ることができることを見出して本発明を完成させたのである。

上記した α -乳酸アルキルとトリチルクロライドとの反応は α -乳酸アルキル1モルに対してトリチルクロライドを0.5モル～2モル、通常はほぼ等モル量で用いて行なわれ、その際生成する塩化水素を結合するために有機塩基、例えばピリジン、トリエチルアミン、などを存在させることが好ましい。また反応促進のために4-ジメチルアミノピリジンなどを存在させる

シエトキシ)アルミニウムナトリウムなどの既知の還元剤を使用することができる。この反応は好ましくは不活性溶媒、例えばテトラヒドロフラン、エーテル、ベンゼン、トルエン、キシレン、ジメトキシエタン、ジグリウム中で0℃～溶媒の沸とう温度の範囲の温度で行なわれる。この反応によつて得られる2-トリチルオキシ-1-プロパノールは文献未載の新規化合物である。

次いでこの2-トリチルオキシ-1-プロパノールは酸化反応に付されそのメチロール基がアルデヒド基に変換せしめられる。この酸化反応はスワーン酸化反応の通常の反応条件下に行なわれる。具体的にはこの酸化反応は塩化メチレン中-50℃でジメチルスルホキシドと塩化オキザリルを反応させて得られた溶媒にアルコールを加え、続いてトリエチルアミンで処理す

ことが好ましい。ここで用いる α -乳酸アルキルは α -乳酸のC1～C8低級アルキルエステルの総べてを含むものであるが、 α -乳酸エチルをその典型例として例示することができる。反応は好ましくは不活性溶媒、例えばDMF中で室温～溶媒の沸とう温度の範囲の温度で行なわれる。この反応によつて2-トリチルオキシプロピオン酸アルキルを得るが、 α -乳酸エチルを用いた場合に得られる2-トリチルオキシプロピオン酸エチルは文献未載の新規化合物である。

次いでこの2-トリチルオキシプロピオン酸アルキルは還元反応に付されそのカルボキシアルキル基部分をヒドロキシル基に変換せしめられる。この還元反応には還元剤として水素化リチウムアルミニウム、水素化ホウ素ナトリウム、水素化ナトリウムアルミニウム、水素化ジイソブチルアルミニウム、水素化ビス(2-メトキ

ル)シエトキシ)アルミニウムナトリウムなどの既知の還元剤を使用することができる。この酸化反応は上記のスワーン酸化以外の任意のアルデヒド基生成のための酸化反応で行うことができる。かかる酸化反応の例としてはピリジニウムクロクロメート、二酸化マンガン(MnO_2)、炭酸銀(I)、酸化銀(II)、酸素などを酸化剤として用いる反応が挙げられる。この反応によつて得られる2-トリチルオキシプロパノールは文献未載の新規化合物である。

次いでこの2-トリチルオキシプロパノールは2-フリル金属化合物、例えば2-フリルチタニウムトリイソプロポキシド、2-フリルリチウム又はマグネシウムハライドと反応せしめられる。

この反応は例えばテトラヒドロフラン中でフランとブチルリチウムとから低温で調製した2-フリルリチウムにクロルチタニウムトリイソプロポキシドを作用させ、得られた2-フリルチタニ

ウムトリイソプロポキシドと、2-トリチルオキシプロパノールとを反応させて行なわれる。この反応によつて得られる(1S,2S)-1-(2-フリル)-2-トリチルオキシ-1-プロパノールと少量副生する(1R,2S)-1-(2-フリル)-2-トリチルオキシ-1-プロパノールとの混合物から、クロマトグラフィー分離により(1S,2S)-1-(2-フリル)-2-トリチルオキシ-1-プロパノールを得る。この反応操作によつて得られた(1S,2S)-1-(2-フリル)-2-トリチルオキシ-1-プロパノールは文献未載の新規化合物である。

次いでこの(1S,2S)-1-(2-フリル)-2-トリチルオキシ-1-プロパノールを酸化し、次いで加水分解して2,3-ジデオキシ-6-トリチルオキシヘプト-2-エノピラノース-4-ウロースを生成させる。この場合の酸化

きる。この反応は好ましくは不活性溶媒、例えばテトラヒドロフラン、ベンゼン、トルエン、メタノール、エタノールなどの中で0℃～溶媒の沸点と温度、好ましくは0℃～室温の温度で行なわれる。この反応によつて得られる6-トリチルオキシヘプト-2-エン-1,4,5-トリオールは文献未載の化合物である。

次いでこの6-トリチルオキシヘプト-2-エン-1,4,5-トリオールはアシル化剤と処理され、その3つの遊離ヒドロキシル基がアシル化される。アシル化剤としては酸ハロゲン化物(例えば塩化アセチル、塩化ベンゾイルなど)や酸無水物(例えば無水酢酸、無水プロピオン酸など)など種々のものを用いることができるが、例えばピリジン中で無水酢酸を用いるアセチル化が好ましい。アシル化剤として無水酢酸を用いる場合にはアセチル化物として1,4,5-

反応は例えば炭酸ナトリウムの存在下メタノール中で低温で臭素を作用させて行なわれ、また加水分解反応は例えばテトラヒドロフラン-水混液中室温で触媒量のp-トルエンスルホン酸を作用させるかまたは希硫酸中で室温で反応させることによつて行なわれる。このようにして得られる上記した2,3-ジデオキシ-6-トリチルオキシヘプト-2-エノピラノース-4-ウロースは文献未載の化合物である。

次いでこの2,3-ジデオキシ-6-トリチルオキシヘプト-2-エノピラノース-4-ウロースは還元反応に付されそのカルボニル基部分をヒドロキシメチレン基に変換せしめられる。この還元反応には還元剤として水素化ホウ素ナトリウム、塩化セリウム、水素化ワイソプナルミニウム、エタン-1,2-ジアミン-ボラン錯体などの既知の還元剤を使用することがで

トリアセトキシ-6-トリチルオキシヘプト-2-エンが得られる。

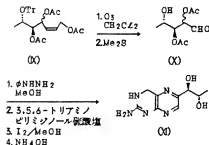
この1,4,5-トリアシルオキシ-6-トリチルオキシヘプト-2-エンは次いで酸化反応に付される。この酸化反応においては酸化剤として過マンガン酸カリウム、四酸化オスミウム、過ヨウ素酸、オゾンなどを使用することができるが、例えばオゾンを用いる場合には、塩化メチレン中で低温でオゾンを作用させ、生じたオゾニドをジメチルスルホキシドによつて分解する反応条件下に反応せしめられる。そして二重結合を開裂してアルデヒド基に変換せしめることにより2,3-ジアシロキシ-4-ヒドロキシ-1-ペンタノールを生成せしめるものである。

この反応によつて、例えば1,4,5-トリアセトキシ-6-トリチルヘプタ-2-エンを用い

る場合 2,3-ジアセトキシ-4-ヒドロキシ-1-ペンタナールが得られる。そしてこの化合物も文献未載の新規化合物である。

次いでこの 2,3-ジアシロキシ-4-ヒドロキシ-1-ペンタナールは 3,5,6-トリアミノピリミジノールと反応せしめられる。この反応は例えば 2,3-ジアシロキシ-4-ヒドロキシペンタナールにフェニルヒドラジンをメタノール中で作用させてフェニルヒドラゾンとした後、酢酸ナトリウムとハイドロサルファイトナトリウムの存在下に 3,5,6-トリアミノピリミジノール塩酸塩を水中で約 40℃程度の温度で約 1 日反応させ、引き続いてヨウ素を加えて酸化を行い更にアンモニア水により脱アシル化することによりつて行なわれ、そして所望の L-ビオプタリンを得ることができる。

上記した L-ビオプタリン合成反応を、例え

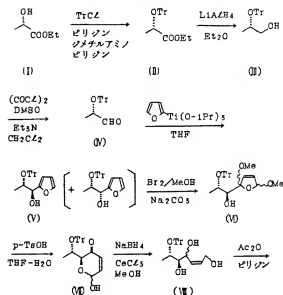


上記した反応式で示される反応の具体的な操作は次のとおりに行なわれる。

すなわち、L-乳酸エテル(II)を出発原料に用い、その水酸基を N,N'-ジメチルホルムアミド中等モル量のトリチルクロライドとピリジンを 0.2~0.3 倍モル量の 4-N,N'-ジメチルアミノピリジン存在下 60~70℃で 24~48 時間反応させて 2-トリチルオキシプロピオン酸エテル(III)とし、これをジエテルエーテル中水浴下 0.5~1.0 倍モル量の水素化リチウムアルミニウ

ば L-乳酸エテルを出発原料とし、また上記した夫々の反応段階において下記するような試薬および反応条件を用いて行う場合を反応式で示すと次の反応式 I の通りである。

反応式 I



ムで還元し 2-トリチルオキシ-1-プロパノール(III)を得た。続いて塩化メチレン中-50℃以下で塩化オキサリルとジメチルスルホキシド(DMSO)により酸化を行いアルデヒド(IV)に変換した。アルデヒドに対して当モル量のフランとローブチリチウムより THF 中-20℃で 4 時間反応させ生成した 2-フリリチウム(IV)-60℃で当モル量のクロルチタニウムトリイソプロポキシド(C2Ti(0iPr)3)のヘキサン溶液を加え調製した 2-フリリチタニウムトリイソプロポキシドとアルデヒド(IV)を反応させ立体選択性高く目的とする Anti の立体配置を有する(1S,2S)-1-(2-フリル)-2-トリチルオキシ-1-プロパノール(V)を得た。この時 6:1 の比率で Syn の立体配置を有するジアステレオマーが副生するが、両者はシリカゲルカラムクロマトグラフィー(ヘキサン・酢酸エテル=10:1)

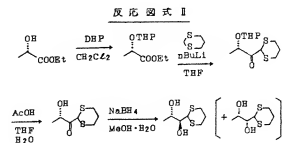
で容易に分離精製できる。得られたアルコール(VI)は5~10倍モル量の炭酸ナトリウム存在下メタノール中-50℃にて1.0~1.2倍モル量の臭素を作用させ、更に室温で0.5~1.0時間反応させて1-(2,5-ジヒドロ-2,5-ジメトキシ-2-フリル)-2-トリチルオキシ-1-プロパノール(VII)とした。本化合物(VII)は直ちに10%の水を含むTHF中で0.1~0.2倍モル量のp-トルエンスルホン酸を触媒にして室温下10~20時間反応させて2,3-ジアセトキシ-6-トリチルオキシ-ヘプト-2-エノピラノース-4-ウロース(VIII)へ変換した後、等モル量の塩化第一セリウム・7水和物の存在下、メタノール中室温で2倍モル量の水素化ホウ素ナトリウムにより還元を行い、6-トリチルオキシ-ヘプト-2-エノ-1,4,5-トリオール(VIII)とした。得られたトリオール(VIII)は4位の水酸基に關す

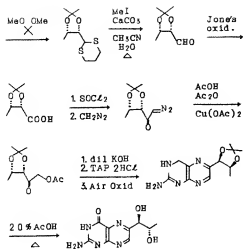
る2種の異性体混合物となっている。このトリオール(VIII)は大過剰量の無水酢酸をピリジン中室温下12~24時間反応させアセチル化を行い1,4,5-トリアセチルオキシ-6-トリチルオキシ-ヘプト-2-エン(VII)とし水酸基を保護した後塩化メチレン中-50℃以下でオゾン酸化を行い、10倍モル量のジメチルスルフィドで後処理し同時に脱トリチル化が起き、2,3-ジアセチルオキシ-4-ヒドロキシ-1-ペンタナール(VII)を与えた。次いで1.2~2.0倍モル量のフェニルヒドラジンを経メタノール中室温下1時間反応させフェニルヒドラジンとした後、この黄色溶液に0.14倍モル量のハイドロサルファイトナトリウム($\text{Na}_2\text{S}_2\text{O}_4$)と2.2倍モル量の酢酸ナトリウム・3水和物($\text{NaOAc} \cdot 3\text{H}_2\text{O}$)の存在下1.0~1.2倍モル量の3,5,6-トリアミノピリミジノール硫酸塩を40℃で15~24時間反

応させ、得られたテトロヒドロピオプタリン誘導体の赤かつ黄色溶液を4.7~5.0倍モル量のヨウ素により酸化した。1時間反応の後過剰のヨウ素をチオ硫酸ナトリウム水溶液を加えて除去し、アンモニア水を加えて40~60℃で1時間加熱して脱アセチル化を行った。得られた粗生成物はイオン交換樹脂カラムクロマトグラフィー(Dowex 1×8, 0.15N HCOONH_4 aq.)で精製し、更に熱水より再結晶化を行いε-ピオプタリンを得た。

本発明にあつては、上記したようにε-乳酸アルキルを出発原料として幾つかの中間体を経て2,3-ジアセトキシ-4-ヒドロキシ-1-ペンタナールを合成し、この2,3-ジアセトキシ-4-ヒドロキシ-1-ペンタナールと3,5,6-トリアミノピリミジノールとの反応によつてε-ピオプタリンを合成するものであるが、本

発明には別法としてε-乳酸アルキルを出発原料として幾つかの中間体を経て2,2,5-トリメチル-4-(α-ヒドロキシアセチル)-1,3-ジオキサランを合成し、これと3,5,6-トリアミノピリミジノールとの反応によつてイソプロピルピオプタリンを合成し、これを加水分解することによりε-ピオプタリンを合成する方法が包含される。この別法の反応を反応図式で示すと、例えば次の反応図式IIの通りである。





以上本発明を詳細に説明したが、次に本発明を実施例によつて更に詳細にかつ具体的に説明する。実施例1～10に反応図式Ⅰによる方法、実施例11～21に反応図式Ⅱによる別法によるL-ピオプテリンの製法を示す。

液を再度減圧濃縮し黄色油状物として22.6g (0.628モル)の2-トリチルオキシプロピオン酸エテルを得た(収率70.5%)。本品はわずかに未反応のトリチルクロライドが混入しているため分析用にその一部をシリカゲルカラムクロマトグラフィー(ヘキサン：クロロホルム=10:1)で分離精製し、残りは次の反応に用いた。

α_D^{25} 1.5690, $[\alpha]_D^{25}$ -32.4° (c=1.44, CHCl₃),
NMR (60MHz) δ (CDCl₃) 0.98 (t, 3H, J=6Hz),

1.22 (d, 3H, J=6Hz), 5.53 (q, 2H, J=6Hz),

5.98 (q, 1H, J=6Hz), 7.0~7.5 (m, 15H);

IR (film) 2980, 1745, 1440, 1180, 1082,

698 cm⁻¹;

元素分析 C₂₄H₂₄O₃ :

理論値 C, 79.97; H, 6.71%

実測値 C, 79.93; H, 6.66%

実施例1 2-トリチルオキシプロピオン酸エ

テル



L-乳酸エテル10.5g (0.890モル)をDMP 1gに溶解し、これにピリジン70.5g (0.891モル)、トリチルクロライド25.0g (0.897モル)、及び4-ジメチルアミノピリジン22.3g (0.183モル)を加え60~70℃で3日間反応させた後、反応液を1gの水の中へ注加し、酢酸エテル1gで2回抽出した。有機層を500mlの水で洗浄後、飽和硫酸銅水溶液200mlで洗浄し、更に水、飽和食塩水各500mlで洗浄し無水硫酸マグネシウムで乾燥した。反応液を減圧濃縮後、残渣にヘキサン500mlを加えて攪拌し、析出する未反応トリチルクロライド31.5g (0.113モル)を伊去した後、伊

TLC (Kieselgel 60F254; クロロホルム/ヘキサン=5/1, UV, リンモリブデン酸显色) R_f=0.62

実施例2 2-トリチルオキシ-1-プロパノール



前記のトリチル化によつて得られた粗生成物20.0g (0.556モル)をエーテル200mlに溶解して氷冷下、水酸化リチウムアルミニウム15.0g (0.395モル)をエーテル300mlに懸濁した中へ1時間で滴下した。冷浴を除去して室温下40分間攪拌の後、水15ml、10% NaOH水溶液15ml、水40mlを順次加え、更に無水硫酸マグネシウム約40gを加えて乾燥させた。沈澱物を伊去し、残渣をエーテル50mlで2回洗浄後伊液を減圧濃縮した。得られた無色粘稠油状物14.2gをヘキサン・酢酸エテル(800ml/80ml)混液より再結晶化し11.2gの無色

柱状結晶を得た。一方結晶化母液は減圧濃縮し
65.0gの無色固体を得た。これはTLC上
(Kieselgel 60 F254, クロロホルム:ヘキサン=5:1)
で2成分からなることが認められたためシリカ
ゲルカラムクロマトグラフィー (SiO₂:700g,
クロロホルム:ヘキサン=10:1) で分離精製
し23.5gの目的物を得た。合計13.5g (収
率:74.5%)

mp. 106~108°, (α)_D²⁰+2.28° (c=1.10, CHCl₃),

NMR (60MHz) δ (CDCl₃) 0.94 (d, 2H, J=6Hz),

1.70 (br, 1H), Δ 0.2 (t, 2H, J=4Hz), Δ 6.0

(m, 2H);

IR (KBr) 3490, 3070, 1492, 1448, 1215,

1068, 1030, 762, 700;

元素分析 C₂₂H₂₂O₂:

理論値 C, 82.98; H, 6.97%

実測値 C, 82.69; H, 6.98%

室温下45分間攪拌し、反応液を水100ml中
へ注加し、有機層を分離後、塩化メチレン100
mlで抽出した。有機層を合わせて蒸発食塩水
150mlで洗浄し、無水硫酸マグネシウムで乾
燥後減圧濃縮した。得られた黄色固体はシリカ
ゲルカラムクロマトグラフィー (SiO₂:120g,
クロロホルム:ヘキサン=10:1) で原点付近
の着色成分を除去した後、ヘキサン400mlよ
り再結晶し17.5gの柱状結晶を得た。更に母
液を再処理し、12.3gの無色柱状結晶として
2-トリチルオキシシプロパナールを得た。
合計29.7g (収率85.3%)。

mp. 102~103°C, (α)_D²⁰-1.44° (c=1.14, CHCl₃),

NMR (60MHz) δ (CDCl₃) 1.18 (d, 3H, J=7Hz),

3.88 (dq, 1H, J=7Hz, J'=4Hz), Δ 9~7.6 (m,

15H), Δ 6.5 (d, 1H, J=4Hz),

IR (neat) 3060, 1730, 1490, 1080, 678cm⁻¹:

TLC (Kieselgel 60 F254:クロロホルム:ヘキサン=
5:1, UV, リンモリブデン酸呈色) R_F=0.35

実施例3 2-トリチルオキシシプロパナール



オキザリルクロライド10.2g (0.143mol)
を乾燥塩化メチレン230mlに溶解し、ドライ
アイス浴で-60℃まで冷却した。アルゴン雰
囲気下乾燥塩化メチレン60mlに溶解して乾燥
ジメチルスルホキシド21.8g (0.279mol)を
-54~-57℃の間で20分間で滴下した。続い
て2-トリチルオキシ-1-プロパノール35.0
g (0.110mol)を乾燥塩化メチレン120ml
に溶かして-61~-62℃で40分間で滴下した。
この後同温度で15分間攪拌し、トリエチルア
ミン83.6mlを-60~-50℃の間で15分間で
滴下した。冷却下5分間攪拌後、冷浴を除去し

元素分析 C₂₂H₂₀O₂:

理論値 C, 83.51; H, 6.37%

実測値 C, 83.59; H, 6.21%

TLC (Kieselgel 60 F254:ヘキサン:酢酸エチル=

10:2, UV, リンモリブデン酸呈色) R_F=0.60

実施例4 (1S,2S)-1-(2-フリル)-2-
トリチルオキシ-1-プロパノール



フラン64.0g (0.094mol)を乾燥THF100
mlに溶解し、ドライアイス浴で-40℃まで冷
却した。アルゴン雰囲気下1.54Mロ-ブチル
リチウムヘキサン溶液60.0ml (0.092mol)
を-40~-35℃の間で10分間で滴下した。
浴温を-40℃から-20℃まで上昇後、同温
度で4時間攪拌し、再度-50℃以下に冷却し
てから、クロルナフタニウムイソプロポキシド

2.41g (0.093モル)を乾燥ヘキサン120 mlに溶解して-62~-50℃の間で15分間で滴下した。-65℃で1時間攪拌後2-トリチルオキシプロパナール2.80g (0.089モル)を乾燥THF 100 mlに溶解し-63~-68℃の間で15分間で滴下した。その後2時間で10℃まで上昇させ、反応液を200 mlの約2規定塩酸中へ添加した。有機層を分離後、酢酸エチル200 mlで抽出した。合体した有機層を水200 ml、飽和重曹水200 ml、水200 ml、飽和食塩水200 mlで順次洗浄し無水硫酸マグネシウムで乾燥した。減圧濃縮し得られた橙黄色粘稠状物3.50gの一部を採り高速液体カラムクロマトグラフィー(カラム: Nucleosil 50-5, 4.6×150%, 流速: 1.2 ml/min, 溶媒: ヘキサン: 酢酸エチル=10:1, UV (254nm)検出)で分析したところ Anti アルコール(目的物)

と Syn アルコールの生成比は6:1であった。これをシリカゲルカラムクロマトグラフィー(SiO₂: 600g, ヘキサン: 酢酸エチル=20:1)で2回精製し、9.5% d.o. 以上のフラクションを1.86g, 8.5% d.o. 以上を8.80gとしてその他 Anti-Syn 約1対1混合物を7.60g得た。Anti アルコールの収率は7.3%であった。分析用として更にシリカゲルカラムクロマトグラフィー(SiO₂: 50倍, ヘキサン: 酢酸エチル=10:1)で分離精製を行った。
 n_D^{25} 1.5946, $[\alpha]_D^{25} + 4.04^\circ$ (c=1.64, CHCl₃),
 NMR (200MHz) δ (CDCl₃) 1.03(d, 3H, J=6 Hz), 2.1~2.5(b, 1H), 3.89(d, 1H, J=3Hz), 3.94(dq, 1H, J=6 Hz, J'=3Hz), 6.10(d, 1H, J=3Hz), 6.25(dd, 1H, J=3Hz, J'=2Hz), 7.2~7.6(m, 1H);
 IR (film) 3460, 3070, 1490, 1450, 1148, 1065

705cm⁻¹;

元素分析 C₂₆H₂₄O₃ :

理論値 C, 81.22; H, 6.29%

実測値 C, 81.16; H, 6.17%

TLC (Kieselgel 60F₂₅₄, ヘキサン: 酢酸エチル=10:5, UV, リンモリブデン酸呈色) R_F=0.40

実施例5 1-(2,5-ジヒドロ-2,5-ジメトキシ-2-フリル)-2-トリチルオキシプロパノール-1-プロパノール

1-(2-フリル)-2-トリチルオキシ-1-プロパノール2.00g (0.052モル)をメタノール200 mlに溶解し、3.40g (0.521モル)の炭酸ナトリウムを加え、ドライアイス浴で-56℃まで冷却した。9.20g (0.058モル)の臭素をメタノール92 mlに溶解して1時間で滴下した。同温度で15分間攪拌した後冷却を除去し、室温下45分間攪拌した。無機

塩を除去し、母液を減圧濃縮し残渣をヘキサン: 酢酸エチル(2:1)混液中に溶解し、これをアルミナカラム(Al₂O₃ 120g, ヘキサン)を通し収率9.4%で薄黄色粘稠状物として2.17gのジメトキシジヒドロフランを得た。本化合物はジヒドロフラン環上の2,4位のメトキシ基の配向の違いによる4種のジアステレオマーの混合物である。そしてTLC (Kieselgel 60F₂₅₄, クロロホルム: 酢酸エチル=10:1, UV, リンモリブデン酸呈色)上でR_F=0.59と0.47に因子状の2スポットを与える。

NMR (200MHz) δ (CDCl₃) 0.90, 1.00, 1.05 (thrae d, J=6Hz), 2.50(b, 1H), 2.91, 2.97, 3.02, 3.04(four s, 3H), 3.29, 3.37(two s, 3H), 3.8~4.0(m, 1H), 4.0~4.2(m, 1H), 5.18, 5.55(two s, 1H), 5.5~5.8(m, 1H), 5.8~6.0(m, 1H)

IR (film) 3500, 2950, 1445, 1060, 1020,
705 cm^{-1}

実施例 6 2,5-ジテオキシ-6-トリチルオ
キシヘプト-2-エノビラノース-
4-クロース



1-(2,5-ジヒドロ-2,5-ジメトキシ-
2-フリル)-2-トリチルオキシ-1-プロ
パノール 2.02g (0.045モル)をTHF 200
mlに溶解し、水20ml及びp-トルエンスルホ
ン酸 1.06g (0.06モル)を加えて室温下15
時間反応させた。反応液をエーテル100mlで
抽出し得られた有機層を飽和重曹水80ml、水
100ml、飽和食塩水100mlで順次洗浄し、
無水硫酸マグネシウムで乾燥後減圧濃縮した。
得られた粗生成物は直ちにシリカゲルカラムタ

実測値 C, 77.94; H, 5.97%

実施例 7 6-トリチルオキシ-ヘプト-2-
エン-1,4,5-トリオール



2,5-ジテオキシ-6-トリチルオキシヘプ
ト-2-エノビラノース-4-クロース 1.59g
(0.041モル)をメタノール300mlに加熱溶
解し、室温下塩化第1セリウム・7水和物 1.60
g (0.043モル)を加えて溶解した。生じた黄色
溶液に水冷水素化ホウ素ナトリウム 3.20g
(0.085モル)を20分間に加えた。15分間
攪拌後不溶物をセライトで過し、溶液を減圧濃
縮した。残渣に水50mlを加えて酢酸エチル
200mlで2回抽出し、得られた有機層を飽和
食塩水100mlで洗浄後無水硫酸マグネシウム
で乾燥させ減圧濃縮し、定量的に1.66gのト

ロマトグラフィー (SiO₂:150g, クロロホルム)
で分離精製を行い収率96%で無色粘稠油状物
として1.69gのクロースを得た。本品はエー
テルより再結晶化することにより無色の結晶を
与えた。mp. 173~174℃

NMR (200MHz) δ (CD₃OD+CDCl₃) δ 1.20,
1.25 (two d, 3H, J=6Hz), 4.28 (m, 1H), 4.57
(d, 1H, J=3Hz), 4.66 (b, 1H), 5.62, 6.09
(two s, 1H), 6.06 (d, 1H, J=10Hz), 6.98
(m, 1H), 7.2~7.5 (m, 15H)

IR (film) 3580, 2930, 1680, 1440, 1120,
1060, 700 cm^{-1}

TLC (Kieselgel 60F254, クロロホルム:酢酸エチ
ル=10:1, UV, リンモリブデン酸呈色)
 R_f =0.48及び0.42に斑点状のスポット。

元素分析 C₂₆H₃₄O₄ :

理論値 C, 77.98; H, 6.04%

リオールを薄かつ色油状物として得た。分析用
に一部を採り、残りは精製することなしに次の
アセチル化の原料とした。本化合物は TLC
(Kieselgel 60F254; Et₂Oのみ; UV, リンモリ
ブデン酸呈色) 上で R_f =0.38と0.20に重なり合
つて2 spotを与えた。これらは分離して、それ
ぞれ NMR、IR 分析を行った。

低極性異性体: NMR (200MHz) δ (CDCl₃)
1.02 (d, 3H, J=6Hz), 2.4~3.1 (b, 1H), 2.75
(bd, 1H), 3.00 (bs, 2H), 3.63 (b, 1H), 3.90
(m, 2H), 4.15 (t, 1H, J=6Hz), 5.24 (t, 1H,
J=8Hz), 5.67 (dt, 1H, J=8Hz, J=4Hz), 7.1
~7.6 (m, 15H)

IR (film) 3420, 3060, 1490, 1445, 1060,
1010, 910, 700 cm^{-1}

TLC (Kieselgel 60F254; Et₂O:UV, リンモリブデン
酸) R_f =0.38

高極性異性体: NMR (200MHz) δ (CDCl₃)

0.98 (d, 3H, J=6Hz), 2.4~2.9 (b, 3H), 3.62 (b, 1H), 3.8~4.5 (b, 3H), 5.10 (t, 1H, J=8Hz), 5.65 (dt, 1H, J=8Hz, J'=4Hz), 7.2~7.6 (m, 15H)

IR (film) 3400, 2940, 1490, 1445, 1070, 1020, 705 cm⁻¹

TLC (Kieselgel 60F254; Et₂O; UV, リンモリブデン酸) R_F=0.20

実施例 8 1,4,5-トリアセトキシ-6-トリチルオキシヘプト-2-エン



粗6-トリチルオキシヘプト-2-エン-1, 4,5-トリオール 15.4g (0.38モル) をピリジン200mlに溶解し、これに無水酢酸60mlを加えて室温下20時間反応させた後、反応液

J'=6Hz), 4.64 (ddq, 1H, J=7Hz, J'=4Hz,

J'=1.5Hz), 4.99 (dd, 1H, J=7Hz, J'=4Hz),

5.34 (dd, 1H, J=11Hz, J'=1.5Hz), 5.67 (dd,

1H, J=11Hz, J'=4Hz), 5.56 (dd, 1H, J=7Hz,

J'=11Hz), 7.2~7.6 (m, 15H)

IR (film) 3040, 1740, 1445, 1370, 1220, 1025, 705 cm⁻¹

TLC (Kieselgel 60F254; ヘキサン: 酢酸エチル=10:3; 2回展開, UV, リンモリブデン酸呈色) R_F=0.44

低極性異性体: NMR (200MHz) δ (CDCl₃) 0.98 (d, 3H, J=6Hz), 2.4~2.9 (b, 3H), 3.62 (b, 1H), 3.8~4.5 (b, 3H), 5.10 (t, 1H, J=8Hz), 5.65 (dt, 1H, J=8Hz, J'=4Hz), 7.2~7.6 (m, 15H)

IR (film) 3400, 2940, 1490, 1445, 1070, 1020, 705 cm⁻¹

にトルエン60mlを加え減圧濃縮した。残渣に水50mlを加え酢酸エチル200mlで2回抽出した。有機層を水、約2規定の塩酸水、水、飽和重曹水、水、飽和食塩水各80mlで順次洗浄し、無水硫酸マグネシウムで乾燥し減圧濃縮した。得られた粗生成物はシリカゲルカラムクロマトグラフィー (SiO₂: 300g, ヘキサン: 酢酸エチル=10:2) で分離精製し収率80%で1.61gのトリアセチル体を無色粘稠油状物として得た。本品はTLC (Kieselgel 60F254, ヘキサン: 酢酸エチル=10:3, 2回展開: UV, リンモリブデン酸呈色) 上でR_F=0.44と0.59に因子状の2スポットを与えた。これは分離精製してそれぞれNMR、IR分析を行った。

低極性異性体: mp. 87°C, NMR (200MHz) δ (CDCl₃) 0.88 (d, 3H, J=6Hz), 1.88, 1.96, 2.06 (three s, 9H), 3.68 (dq, 1H, J=4Hz,

TLC (Kieselgel 60F254; ヘキサン: 酢酸エチル=10:3; 2回展開, UV, リンモリブデン酸呈色) R_F=0.39

実施例 9 2,3-ジアセトキシ-4-ヒドロキシペンタナール



1,4,5-トリアセトキシ-6-トリチルオキシヘプト-2-エン 13.0g (0.25モル) を塩化メチレン260mlに溶解し、ドライアイス浴で-60℃まで冷却した後、オゾンを1時間吹き込んだ。反応液が深青色を呈したところでTLC (Kieselgel 60F254; ヘキサン: 酢酸エチル=10:3, リンモリブデン酸呈色) で反応終了を確認した。窒素ガスを吹き込み過剰のオゾンを除き続いて-60℃で18mlのジメチルスルフィドを加え、冷浴をのぞいて室温下14時間反応した。反応液を減圧濃縮し、黄色の粗生

成物をシリカゲルカラムクロマトグラフィー (SiO₂:150g, クロロホルム→クロロホルム:酢酸エチル=10:1) で分離精製し淡黄色粘稠油状物として5.16gの2,3-ジブセトキシ-4-ヒドロキシペンタナールを収率97%で得た。

NMR (60MHz) δ (CDCl₃) 1.30, 1.38 (two d, 3H, J=6Hz), 2.04, 2.09, 2.16 (three s, 6H), 3.2~3.8 (b, 1H), 3.9~4.4 (b, 1H), 4.9~5.4 (m, 2H), 8.65 (s, 1H)

IR (film) 3450, 2980, 1740, 1370, 1230, 1050 cm⁻¹

TLC (Kieselgel 60F254; クロロホルム:酢酸エチル=10:2; リンモリブデン微量色) R_f=0.25

実施例 10 L-ビオプタリン



2,3-トリアセチル-4-ヒドロキシプロパ

後、酢酸を30mlまで減圧濃縮し、析出した固体を分別した。これをイオン交換カラムクロマトグラフィー (Dowex 1×8, 2.0×4cm, 0.15N酢酸アンモニウム (pH9.0)) で分離精製した。L-ビオプタリンのフラクションを100mlまで濃縮し、析出物を冷水200ml、エタノール50mlで洗浄した。得られた黄色固体を希酢酸水溶液 (水:酢酸=10:2) 約400mlに加熱溶解後冷蔵庫で一晩静置した。析出した粉末状固体を篩過し、冷水50ml、エタノール30mlで洗浄後減圧下に60℃で4時間乾燥し薄黄色粉末状固体として収率32%で1.46gのL-ビオプタリンを得た。

mp. >500℃, $(\alpha)_D^{19}$ -64.6° (c=0.2, 0.1N HCl)

NMR (200MHz) δ (3NDCl) 1.18 (d, 3H, J=6Hz), 4.23 (q, 1H, J=5Hz), 4.93 (d, 1H, J=5Hz), 8.96 (s, 1H)

ナール4.22g (0.019mol) をメタノール200mlに溶解しエニルヒドラジン230ml (0.021mol) を加え室温下1時間反応後、メタノール360mlを加えて希釈後、ヒドロサルファイトナトリウム0.46g (0.026mol) と酢酸ナトリウム3水和物5.76g (0.042mol) を水140mlに懸濁させて加え続いて3,5,6-トリアミノピリミジノール・サルファート530g (0.022mol) を水260mlに懸濁させて加えた。アルゴン置換後35~40℃で24時間反応させた。得られた赤かつ黄色液にヨウ素1.15g (0.0091mol) をメタノール140mlに溶解して40分間で滴下した。1時間攪拌後、チオ硫酸ナトリウム水溶液を加えて過剰のヨウ素を除き反応液を50mlまで濃縮した。これにメタノール70mlを加えアンモニア水100mlを加えて50℃で1時間反応させた。不溶物を除去

IR (KBr) 3250, 2790, 1685, 1535, 1480, 1365, 1285, 1125, 1055, 880, 820 cm⁻¹

実施例 11 2-テトラヒドロピラニルオキシプロピオン酸エチル



L-乳酸エチル1040g (0.881mol) を酢酸塩化メチレン300mlに溶解し、これに2,3-ジヒドロピラン820g (0.976mol) とピリジニウム・パラートルエンスルホネート100g (0.004mol) を加え室温下1晩反応させた。反応液を飽和重曹水50ml中へ注加し、有機層を洗浄後無水硫酸マグネシウムで乾燥した。減圧濃縮して得られた粗生成物1073gは20gの炭酸ナトリウムの存在下で減圧蒸留し1541g (0.763mol) の2-テトラヒドロピラニルオキシプロピオン酸エチルを無色油状物として

得た。(収率86.5%)

bp(1 mmHg): 86~88°C; n_D^{22} 1.4542

NMR (60MHz) δ (CDCl₃): 1.28, 1.40 (two t,

3H, J=6Hz), 1.45 (d, 3H, J=6Hz), 1.5~2.1

(b, 6H), 3.2~4.0 (b, 2H), 4.20 (m, 3H), 4.68

(bs, 1H)

IR (film): 2950, 1750, 1450, 1270, 1200,

1130, 1022, 985 cm⁻¹

元素分析 C₁₀H₁₈O₄:

理論値 C, 59.36%; H, 8.98%

実測値 C, 59.02%; H, 8.88%

TLC (Kieselgel 60F₂₅₄; ヘキサン: 酢酸エチル=

10:2) R_f=0.52

実施例 12 1-(1,3-ジチアソ-2-イル)

-2-テトラヒドロピラニルオキシ

プロパン-1-オン

融し14.26gの粗生成物を得た。これをシリカ
ゲルカラムクロマトグラフィー (SiO₂: 1.5kg,
ヘキサン: 酢酸エチル=10:1) で分離精製し
9.20gの無色油状物として1-(1,3-ジチ
アソ-2-イル)-2-テトラヒドロピラニル
オキシプロパン-1-オンを得た(収率85%)。
 n_D^{22} 1.5378

NMR (60MHz) δ (CDCl₃): 1.40, 1.45 (two d, 3H,

J=8Hz), 1.5~1.8 (b, 6H), 1.9~2.7 (m, 4H),

2.9~4.0 (m, 4H), 4.2~4.9 (m, 3H),

IR (film): 2940, 1710, 1438, 1200, 1125,

1030, 970 cm⁻¹

元素分析 C₁₂H₂₀O₃S₂:

理論値 C, 52.15%; H, 7.29%

実測値 C, 52.20%; H, 7.20%

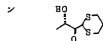
TLC (Kieselgel 60F₂₅₄; ヘキサン: 酢酸エチル=

10:2) R_f=0.35



1,3-ジチアソ-5 & 0 (0.467mol) を乾
燥 THF 640 ml に溶解し、アルゴン雰囲気下ド
ライアイス浴で-50℃まで冷却し1.5mol
ブチリチウムヘキサン溶液325 ml (0.488
mol) を80分間で滴下した。-50~-40℃
で1時間攪拌した後再度-70℃まで冷却し2
-テトラヒドロピラニルオキシプロピオン酸エ
チル95.5g (0.473mol) を乾燥 THF 300
ml に溶解して40分間で滴下した。冷却下1時
間攪拌した後冷浴を除去し室温下で1時間攪拌
した。反応液を希塩化アンモニウム水400 ml
中へ注加し、有機層を分け取り、水層をエーテ
ル200 ml で抽出した。合わせた有機層を水
(200 ml × 2)、飽和食塩水(200 ml × 1) で順次
洗浄し、無水硫酸マグネシウムで乾燥後減圧濃

実施例 13 1-(1,3-ジチアソ-2-イル)
-2-ヒドロキシプロパン-1-オ



1-(1,3-ジチアソ-2-イル)-2-テ
トラヒドロピラニルオキシプロパン-1-オン
9.20g (0.333mol) に酢酸・水・THF 混液
(3:2:4) 900 ml を加え、80~90℃で10
時間反応させた後、反応液を減圧濃縮した。残
渣にトルエン200 ml を加えて再度濃縮し得ら
れた残渣を酢酸エチル800 ml で抽出し、水
(200 ml × 1)、飽和食塩水(400 ml × 1)、水
(500 ml × 5) で順次洗浄し、無水硫酸マグネ
シウムで乾燥した。減圧濃縮して得られた白色結
晶5.87g をヘキサン・酢酸エチル混液(2:1)
180 ml より再結晶化し、2.90g の1-(1,3-
ジチアソ-2-イル)-2-ヒドロキシプロ

ベン-1-オンを無色針状晶として得た(収率45%)。

mp. 91~92℃; $[\alpha]_D^{25} + 11.6^\circ$ ($c=0.77$, CHCl_3)

NMR (400MHz) δ (CDCl_3) 1.40(d, 3H, J=8Hz)、

1.9~2.8(m, 4H)、2.9~3.6(m, 3H)、4.41(s, 1H)、

4.3~4.8(m, 1H)

IR (KBr): 3480、2950、1695、1420、1262、

1105、910 cm^{-1}

元素分析 $\text{C}_7\text{H}_{12}\text{O}_2\text{S}_2$:

理論値 C, 43.72; H, 6.29%

実測値 C, 43.68; H, 6.25%

TLC (Kieselgel 60F254:ヘキサン:酢酸エチル=10:2) $R_f=0.19$

実施例14 (18,28)-1-(1,3-ジチアン-2-イル)プロパン-1,2-ジオール



アンチ-アルコール:シン-アルコール=187:1であり、ジアステレオマー純度は98.9% d.o.であった。再結晶を再度行つたところ89%の収率でジアステレオマー純度100% d.o.のアンチ-アルコールを得た。

mp. 92~94℃; $[\alpha]_D^{25} + 11.5^\circ$ ($c=1.09$, CHCl_3)、

NMR (200MHz) δ (CDCl_3): 1.26(d, 3H, J=6Hz)、

1.82(bs, 1H, -CH)、2.07(m, 2H)、2.44(bs,

1H, -OH)、2.7~3.1(m, 4H)、3.87(t, 1H, J=

5Hz)、4.00(d, 1H, J=7Hz)、4.09(b, 1H)

IR (Film): 2430、2920、1220、1280、1140、

1055、910、775 cm^{-1}

元素分析 $\text{C}_7\text{H}_{14}\text{O}_2\text{S}_2$:

理論値 C, 43.28; H, 7.26%

実測値 C, 43.17; H, 7.11%

TLC (Kieselgel 60F254:クロロホルム:メタノール=8:3、リンモリブデン酸呈色) $R_f=0.71$

1-(1,3-ジチアン-2-イル)-2-ヒドロキシプロパン-1-オン1.70g (0.089モル)をメタノール:水溶液(10:1)340mlに溶解しドライアイス浴で-72℃まで冷却した。水酸化ホウ素ナトリウム3.00g (0.079モル)を30分間で投入し、1時間攪拌の後冷却を除去し室温下で終夜攪拌した。反応液を減圧濃縮し、残液に飽和食塩水100mlを加え、酢酸エチル(200ml×1)、クロロホルム(200ml×2)で抽出した。有機層を無水硫酸マグネシウムで乾燥し減圧濃縮して白色結晶1.29gを得た。これをクロロホルム・ヘキサン溶液(5:4)45mlより再結晶化し9.33gの無色針状結晶を得た(収率54%)。本品はHPLC分析(カラム:Nucleosil 50-5, 4.6×250mm、ヘキサン:ジクロロエタン:イソプロピルアルコール=700:200:100 ml/min., 254ml)を行い、

実施例15 2,2,5-トリメチル-4-(1,3-ジチアン-2-イル)-1,3-ジオキソラン



1-(1,3-ジチアン-2-イル)プロパン-1,2-ジオール8.70g (0.045モル)を2,2-ジメチルプロパン35mlに溶解し、0.05g (0.0003モル)のパラ-トルエンスルホン酸を加え70℃で30分間反応させた後、反応液をエーテル50mlで抽出し、飽和重曹水(50ml×1)、水(50ml×1)、飽和食塩水(50ml×1)で順次洗浄し、無水硫酸マグネシウムで乾燥した。減圧濃縮して10.23gの2,2,5-トリメチル-4-(1,3-ジチアン-2-イル)-1,3-ジオキソランを無色油状物として得た(収率97.5%)。

n_D^{25} 1.5287, $(\alpha)_D^{25} -1.84^\circ$ ($c=0.96$, CHCl_3)
 NMR (200MHz) δ (CDCl₃) 1.32 (d, 3H, J=7Hz),
 1.56, 1.51 (two s, 6H), 1.8~2.2 (m, 2H), 2.90
 (m, 4H), 4.07 (d, 1H, J=9Hz), 4.24 (dd, 1H,
 J=9Hz, J=5Hz), 4.34 (q, 1H, J=5Hz)
 IR (film) 3000, 1422, 1380, 1250, 1220,
 1075, 865 cm⁻¹

元素分析 C₁₀H₁₈O₂S₂ :

理論値 C, 51.25%; H, 7.74%

実測値 C, 51.03%; H, 7.57%

TLC (Kieselgel 60F254; ヘキサン: 酢酸エチル =
 10:2, UV 显色) R_F = 0.39

実施例 16 2,2,5-トリメチル-1,3-ジオキ

ソラン-4-アルデヒド



2,2,5-トリメチル-4-(1,3-ジチアソ
 -2-イル)-1,3-ジオキソラン 10.00%

NMR (60MHz) δ (CDCl₃) 1.25 (d, 3H, J=7Hz),
 1.60 (m, 6H), 4.23 (d, 1H, J=7Hz, J'=3Hz),
 4.42 (q, 1H, J=7Hz), 9.71 (d, 1H, J=3Hz)
 IR (film): 3440, 3000, 1730, 1572, 1212,
 1085, 850 cm⁻¹

MASS (M/e): 144 (M⁺)

TLC (Kieselgel 60F254; クロロホルム: メタノー
 ル = 9:1, リンモリブデン酸显色) R_F = 0.57

実施例 17 2,2,5-トリメチル-1,3-ジオキ

ソラン-4-カルボン酸



3,3,5-トリメチル-2,4-ジオキソラン-
 1-アルデヒド 4.55% (0.284 モル) をア
 セトン 70 ml に溶解し氷冷下ジヨーンズ試薬 10
 ml をゆつくり加えた。20 分間撹拌後インプロ
 ビルアルコール 2.5 ml を追加し更に炭酸水素ナ
 トリウム粉末を加え pH を 1 から 4 にした。無水

(0.1427 モル) をアセトニトリル・水溶液
 (10:1) 17.5 ml に溶解し、炭酸カルシウム
 4.20 g (0.420 モル) とヨウ化メチル 6.00
 g (0.425 モル) を加えアルゴン雰囲気下モー
 ターによつて 1.5 時間撹拌後撹拌した後反応液
 を水冷し、無水硫酸マグネシウム 2.0 g を投入
 し 15 分間撹拌した。無機物を分別し、エーテ
 ル (10.0 ml × 3) で充分に洗浄後有機層を飽和
 食塩水 (7.0 ml × 2) で洗浄し無水硫酸マグネシ
 ウムで乾燥した。減圧濃縮し薄黄色オイル 0.0
 g を得た。これを再度塩化メチレン 5.0 ml で抽
 出し、飽和食塩水 3.0 ml で洗浄後、抽出液をフ
 ロリジルカラム (フロリジル: 4.0 g) を通過
 させ、流出液を減圧濃縮し 4.55 g の 2,2,5-
 トリメチル-1,3-ジオキソラン-4-アルデ
 ヒドを無色油状物として得た (収率 66%)。
 $(\alpha)_D^{25}$: -14.2° ($c=0.98$, CHCl_3)

硫酸マグネシウムを加え脱水した後、伊達し、
 残液をアセトン (2.0 ml × 2) で洗浄し、伊達を
 減圧濃縮して 4.2 g の粗生成物を得た。これを
 シリカゲルカラムクロマトグラフィー (SiO₂:
 6.6 g, クロロホルム: メタノール = 10:1) で
 分離精製し 2.98 g のカルボン酸を薄黄色オイ
 ルとして得た (収率 59.5%)。

n_D^{25} 1.4344; $(\alpha)_D^{25} +0.25^\circ$ ($c=1.56$, CHCl_3)
 NMR (60MHz) δ (CDCl₃) 1.25 (d, 3H, J=7Hz),
 1.36, 1.57 (two s, 6H), 4.3~4.7 (m, 1H),
 4.52 (d, 1H, J=4Hz), 9.28 (bs, 1H)

IR (film) 3450, 3170, 3000, 2600, 1730,
 1380, 1218, 1090, 850 cm⁻¹

MASS (M/e) 161 (M+1)

TLC (Kieselgel 60F254; クロロホルム: メタノー
 ル = 10:1, リンモリブデン酸显色) R_F = 0.17

実施例 18 2,2,5-トリメチル-4-(α -ジ
アゾアセチル)-1,3-ジオキソラン
ン



2,2,5-トリメチル-1,3-ジオキソラン-
4-カルボン酸 1.30 g (7.39 ミリモル) を
クロロホルム 2.6 ml に溶解し、氷冷下塩化チオ
ニル 1.00 ml (15.7 ミリモル) をクロロホル
ム 3 ml に溶解して 10 分間で滴下した後、冷却
を除き、70℃で 2 時間反応させた。反応液を
減圧濃縮し、得られた粗生成物をポンプで充分
に乾燥し 1.40 g の赤黄色オイルを得た。これ
をエーテル 11 ml に溶解し、氷冷下、ニトロメ
チルウレア 7.0 g より調製したジアゾメタン-
エーテル溶液を 10 分間で加えた。30 分間攪
拌後反応液を減圧濃縮し 1.40 g の粗生成物を

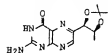
得た。これをシリカゲルカラムクロマトグラフ
イー (SiO₂: 67 g, ヘキサン: 酢酸エチル = 10
: 1) で精製し、0.80 g のジアゾメチルケト
ンを黄色油状物として得た (収率 59%)。
 n_D^{24} 1.4725; $[\alpha]_D^{24}$ -12.8° (c=1.41, CHCl₃)
NMR (60MHz) δ (CDCl₃) 1.27(d, 3H, J=7Hz),
1.37, 1.56(two s, 6H), 4.45(m, 2H), 5.75
(s, 1H)
IR (film): 3000, 2120, 1630, 1350, 1260,
1210, 1060, 855 cm⁻¹
TLC (Kieselgel 60F₂₅₄; ヘキサン: 酢酸エチル =
10:2, リンモリブデン酸呈色) R_F=0.35

実施例 19 2,2,5-トリメチル-4-(α -ア
セチルオキシアセチル)-1,3-ジ
オキソラン



2,2,5-トリメチル-4-(α -ジアゾアセ
チル)-1,3-ジオキソラン 0.75 g (4.08
ミリモル) を酢酸 5 ml、無水酢酸 0.38 ml に
溶解し、酢酸カリウム 0.45 g (4.95 ミリモ
ル)、酢酸銅 5.5 mg (0.03 ミリモル) を加え
て 60~70℃で 12 時間反応させた。反応液
を減圧濃縮し残液にトルエン (5 ml x 2) を加え
繰り返し濃縮した。残液をエーテル (50 ml x 2)
で抽出し、無機物を分別した後減圧濃縮して
0.79 g の粗生成物を得た。これをシリカゲル
カラムクロマトグラフイー (SiO₂: 70 g, ペン
セン: 酢酸エチル = 10:1) で分離精製し 0.54
g のアセトキシケトンを無色油状物として得た
(収率 61%)。
 n_D^{24} 1.4356; $[\alpha]_D^{24}$ -6.71° (c=0.94, CHCl₃)
NMR (60MHz) δ (CDCl₃) 1.20(d, 3H, J=7Hz),
1.36, 1.59(two s, 6H), 2.15(s, 3H), 4.3~4.7
(m, 2H), 4.90(d, 2H, J=2Hz)

実施例 20 イソプロピリアンピオブタリン



2,2,5-トリメチル-4-(α -アセチルオキシ
アセチル)-1,3-ジオキソラン 0.20 g (0.93 ミリモ
ル) をメタノール 5 ml に溶解し、メタノール
1 滴を加えてアルゴン雰囲気下で冷却した。
これに 1N-KOH 水溶液 0.5 ml を加え 2 分間攪拌し
た後、2,4,5-トリアミノピリミジノール 2 塩
酸塩 0.20 g (0.93 ミリモル) をメタノー

ル 3.6 ml に懸濁させ、メルカプトエタノール 2 滴を加え、2.8% NaOH 水溶液で pH を 5.4 に調整した瓶へ仕込んだ。アルゴン雰囲気下反応瓶の pH を希酸水によつて 8.2 0 とし、2 時間加熱還流させて反応瓶を減圧濃縮後残渣に水 3.0 ml 加え、室温下 18 時間空気を吹き込み酸化を行った。反応瓶にセルロース粉末 1.0 g 及びイソプロピルアルコール 5 ml を加え減圧濃縮した。残渣はセルロースカラムクロマトグラフィー(セルロース粉末 2.2 g, イソプロピルアルコール:アンモニア水 = 4:1) で分離精製し UV 吸収のある目的区分を減圧濃縮し微黄色固体を得た。これをアセトン(10 ml)、メタノール(10 ml)、水(10 ml)、アセトン(10 ml) で順次洗浄した後 60℃ で 4 時間真空乾燥し 5.38 mg のイソプロピルピオプテリンを微黄色固体として得た(収率 2.1%)。

ミリモル) を 2.0% 酢酸水溶液 7 ml に懸濁させ、100℃ で 30 分間加熱下反応させた。得られた黄色均一溶液を残量 1 ml まで減圧濃縮し、重曹水で pH を 4 に調整し、冷蔵庫中で一晩静置した。析出した結晶をろ過し、氷水(5 ml × 3)、メタノール(2 ml × 2)、アセトン(2 ml × 2) で順次洗浄し 5.32 mg の L-ピオプテリンを黄色粉末として得た(収率 7.6%)。

mp. > 300℃ (約 270℃ で褐変) ;

$[\alpha]_D^{24} = -6.72^\circ$ (c = 0.2, 0.1 N HCl)

NMR (200 MHz) δ (3 N DCL) 1.17 (d, 3H, J = 6 Hz),

4.22 (q, 1H, J = 6 Hz), 4.94 (d, 1H, J = 5 Hz),

8.96 (s, 1H)

IR (KBr) 3400, 1720, 1680, 1535, 1410,

1290, 1125, 1050 cm^{-1}

TLC (Kieselgel 60 F254; クロロホルム:メタノール:

アンモニア水 = 5:5:0.5) $R_f = 0.29$

mp. > 300℃ (約 250℃ で褐変)

$[\alpha]_D^{21} = -114.7^\circ$ (c = 0.10, 0.1 N NaOH)

NMR (60 MHz) δ (3 N DONa) 0.83 (d, 3H, J = 6 Hz),

1.53, 1.70 (two s, 6H), 4.8~4.5 (m, 2H), 8.62

(s, 1H)

IR (KBr) 3450, 3250, 1682, 1540, 1375,

1252, 1100, 862 cm^{-1}

元素分析 $\text{C}_{12}\text{H}_{15}\text{O}_3\text{N}_5$:

理論値 N, 25.27; C, 52.00; H, 5.45%

実測値 N, 24.66; C, 52.14; H, 5.33%

TLC (Kieselgel 60 F254; クロロホルム:メタノール:

アンモニア水 = 7:5:0.5; UV 呈色) $R_f = 0.45$

実施例 21 L-ピオプテリン



イソプロピルピオプテリン 5.1.0 mg (0.184

元素分析 $\text{C}_9\text{H}_{11}\text{O}_3\text{N}_5 \cdot \frac{1}{2}\text{H}_2\text{O}$:

理論値 N, 28.44; C, 43.90; H, 4.91%

実測値 N, 27.94; C, 44.00; H, 4.88%

特許出願人 日清製粉株式会社

代理人 弁理士 高木 千

外 2 名



手 続 補 正 書

昭和63年 5 月 13日

特許庁長官 小 川 邦 夫 殿

1. 事件の表示

昭和63年特許願第44583号

2. 発明の名称

L-ビオプテリンの製造方法

3. 補正をする者

事件との関係 特許出願人

住 所 東京都中央区日本橋小町19番12号

名 称 日 清 製 粉 株 式 会 社

4. 代 理 人

住 所 東京都千代田区麹町3丁目2番地(相互第一ビル)

電話 (261) 2022

氏 名 (9173) 高 木 千

方式審査 (並木)

5. 補正命令の日付 (自発)

6. 補正の対象 明細書の特許請求の範囲および発明の詳細な説明の欄

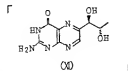
キル」を「(S)-乳酸アルキル」と各々補正します。

- 10) 第12頁第1～2行の「L-乳酸アルキルはL-乳酸の」を「(S)-乳酸アルキルは(S)-乳酸の」と補正します。

- 11) 同頁第3行および第8行の「L-乳酸エチル」を「(S)-乳酸エチル」と各々補正します。

- 12) 第20頁第1行の「L-乳酸エチル」を「(S)-乳酸エチル」と補正します。

- 13) 第21頁上段の構造式中、式(II)を次のとおり補正します。



- 14) 同頁下から第8行の「L-乳酸エチル」を「(S)-乳酸エチル」と補正します。

- 15) 第22頁下から第6行の「悪く」を「良く」と補正します。

7. 補正の内容

- 1) 特許請求の範囲を別紙のとおり補正します。
2) 第2頁第9行の「L-乳酸アルキル」を「(S)-乳酸アルキル」と補正します。

- 3) 同頁第13行の「タナール」の後に「フェニルヒドラゾン」を加入します。

- 4) 第3頁第2行および下から第3行の「L-乳酸アルキル」を「(S)-乳酸アルキル」と各々補正します。

- 5) 同頁末行の「L」を「(S)」と補正します。

- 6) 第5頁下から第4行の「トリアセチル」を「トリアセトキシ」と補正します。

- 7) 第9頁第1行、第9行および第11行の「L-乳酸アルキル」を「(S)-乳酸アルキル」と各々補正します。

- 8) 第10頁第11行の「2-エン-」を削除します。

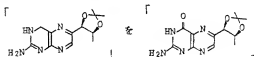
- 9) 第11頁第10行および第11行の「L-乳酸アル

- 16) 同頁下から第4行の「プロベノール」を「プロパノール」と補正します。

- 17) 第25頁第11行の「L-乳酸」を「(S)-乳酸」と補正します。

- 18) 第26頁第1行の「L-乳酸アルキル」を「(S)-乳酸アルキル」と補正します。

- 19) 第27頁第3段目の構造式

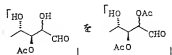


と補正します。

- 20) 第28頁第4行の「L-乳酸エチル」を「(S)-乳酸エチル」と補正します。

- 21) 第37頁第9行の「プロベノール」を「プロパノール」と補正します。

- 22) 第46頁第6行の



と補正します。

「HRMS: $C_7H_{14}O_4$: 理論値 160.0735

実測値 160.0791」

23) 第50頁第6行の「 δ -乳酸エチル」を「(S)-
-乳酸エチル」と補正します。

29) 第66頁下から第2行の「2,4,5-」を「3,5,6-」
と補正します。

24) 第57頁第1行の「シン」を「Syn」と補正し
ます。

以上

25) 同第1行および第5行の「アンチ」を「Anti」
と各々補正します。

26) 第61頁第6行の「MASS(W/e): 144(W*)」を次
のとおり補正します。

「HRMS (高分解能マスペクトル): $C_7H_{14}O_4$:

理論値 144.0785

実測値 144.0749」

27) 同頁下から第6～5行の「3,3,5-...アルデ
ヒド」を「2,2,5-トリメチル-1,3-ジオキソ
タン-4-アルデヒド」と補正します。

28) 第62頁下から第3行の「MASS(W/e): 161
(W+1)」を次のとおり補正します。

2. 特許請求の範囲

(a) - 乳酸アルキルの水酸基をトリチル基で保護し、得られた2-トリチルオキシプロピオン酸アルキルを還元して(b) - 2-トリチルオキシプロパノールとし、これを酸化して(c) - 2-トリチルオキシプロパノールとし、これを2-フルル金属化合物と処理して(1S, 2S)-1-(2-フリル)-2-トリチルオキシ-1-プロパノールとし、これを酸化し、次いで加水分解して2,3-ジアオキシ-6-トリチルオキシヘプト-2-エノビタノース-4-ウロースとし、これを還元して6-トリチルオキシヘプト-2-エン-1,4,5-トリオールとし、これをアシル化して1,4,5-トリアシルオキシ-6-トリチルオキシヘプト-2-エンとし、これを酸化して2,3-ジアシルオキシ-4-ヒドロキシ-1-ペンタナールとし、これをフェニルヒドラ

ジンと処理してヒドラゾンとし、これと3,5,6-トリアミノピリミジノールとを縮合させ酸化し、次いで脱アシル化することによって4-ピオプタリンを製造する方法。

手続補正書

7. 補正の内容

平成元年 1月31日

特許庁長官 吉田文毅 殿

1. 事件の表示

昭和63年特許願第44583号

2. 発明の名称

α-ビオプテリンの製造方法

3. 補正をする者

事件との関係 特許出願人

住所 東京都中央区日本橋小町19番12号

名称 日清製粉株式会社

以上

4. 代理人

住所 東京都千代田区麹町3丁目2番地(相互第一ビル)

電話 (261) 2022

氏名 (9173) 高木 千 彦 (外2名)

5. 補正命令の日付 (自発)

1. 1. 31

方式

6. 補正の対象

明細書の発明の詳細な説明の欄

1) 第4頁下から第4行の「(TPA)」を「(TAP)」と補正します。

2) 第5頁第2行および第7行の「TFA」を各々「TAP」と補正します。

3) 第6頁第2行の
$$\begin{array}{c} \text{NH}_2 \\ \diagup \quad \diagdown \\ 1. \text{HN} \quad \text{NH}_2 \\ \diagdown \quad \diagup \\ 2. \text{Na}_2\text{SO}_4 \end{array}$$
 を
$$\begin{array}{c} \text{NH}_2 \\ \diagup \quad \diagdown \\ 1. \text{HN} \quad \text{NH}_2 \\ \diagdown \quad \diagup \\ 2. \text{Na}_2\text{S}_2\text{O}_4 \end{array}$$

と補正します。

4) 第18頁末行の「トリテルヘプタ」を「トリテルオキシヘプタ」と補正します。